

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 d, 63/18

C 07 d, 51/46

DEUTSCHES



PATENTAMT

52

Deutsche Kl.: 12 p, 7/01

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2200 764

Aktenzeichen: P 22 00 764.3

Anmeldetag: 7. Januar 1972

Offenlegungstag: 12. Juli 1973

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung:

Neue Thieno [2,3-d] pyrimidine und Verfahren zu ihrer Herstellung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder:

Dr. Karl Thomae GmbH, 7950 Biberach

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt:

Narr, Berthold; Dipl.-Chem. Dr.; Voitun, Eberhard, Dipl.-Chem. Dr.;
7950 Biberach

DT 2200 764

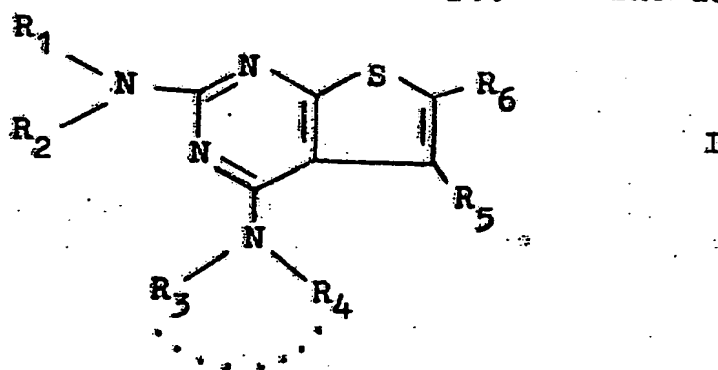
Case 5/519

Dr. So/wt

DR. KARL THOMAE GMBH., BIBERACH AN DER RISS
=====

Neue Thieno[2,3-d]pyrimidine und Verfahren zu ihrer
Herstellung

Die Erfindung betrifft neue Thieno[2,3-d]pyrimidine der allgemeinen Formel I,



sowie ihre Säureadditionssalze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen Formel bedeuten die Reste

R_1 einen geradkettigen oder verzweigten Aminoalkylrest mit 2-5 Kohlenstoffatomen,

R_2 ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R_1 und dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfoxid- oder Sulfonylgruppe ($>S=O$ oder $>S(=O)_2$) oder eine Iminogruppe, deren Wasserstoffatom gegebenenfalls durch einen Alkyl-, Acyl-, Aralkyl-, Carbalkoxy- oder Carbobenzoxystoff ersetzt sein kann, unterbrochen und/oder durch niedere Alkylreste substituiert sein kann,

309828/1123

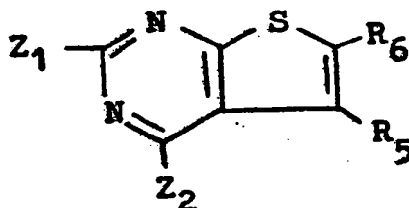
R_3 und R_4 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfoxid- oder Sulfonylgruppe oder durch eine Imino-Gruppe, deren Wasserstoffatom gegebenenfalls durch einen Alkyl-, Acyl-, Aralkyl-, Carbalkoxy- oder Carbobenzoxystoff ersetzt sein kann, unterbrochen und/oder durch niedere Alkylreste substituiert sein kann, und

R_5 und R_6 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder niedere Alkylreste.

Bei den gesättigten 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ringen, die bei der Definition der Reste R_1 und R_2 bzw. R_3 und R_4 genannt sind, handelt es sich insbesondere um den Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, 2-Methylmorpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, Piperazino-, N-Methylpiperazino-, N-Carbäthoxypiperazino-, N-Benzylpiperazino-, N-Carbobenzoxypiperazino-, N-Formylpiperazino-, N-Acetylpiperazino- und N-Benzoylpiperazinorest.

Die neuen Verbindungen der Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere antithrombotische Wirkungen.

Die neuen Verbindungen können durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II,



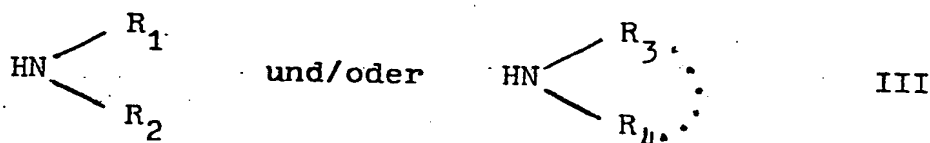
II

in der

R_5 und R_6 die eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen, einer der Reste Z_1 oder Z_2 ein Halogenatom, eine Mercaptogruppe oder eine durch einen Alkyl-, Aryl- oder Aralkylrest substituierte Mercapto-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe darstellt und der andere der Reste Z_1 oder Z_2 ein Halogenatom, eine Mercaptogruppe, eine durch einen

Alkyl-, Aryl- oder Aralkylrest substituierte Mercapto-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe darstellt oder bereits einen Rest der Formeln $-N \begin{smallmatrix} R_1 \\ R_2 \end{smallmatrix}$ bzw. $-N \begin{smallmatrix} R_3 \\ R_4 \end{smallmatrix}$ bedeutet, wobei R_1 bis R_4 die eingangs

erwähnten Bedeutungen aufweisen, mit einem Amin der allgemeinen Formel



wobei die Reste R_1 bis R_4 die eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen, hergestellt werden.

Die Umsetzung erfolgt je nach der Reaktionsfähigkeit des austauschbaren Restes bei Temperaturen zwischen 0° und 250°C , gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels und zweckmäßig in einem Lösungsmittel wie Dioxan, Glykoldimethyläther, Dimethylsulfoxid oder Äthanol; es kann jedoch auch ein Überschuß eines verwendetenamins der Formel III verwendet werden.

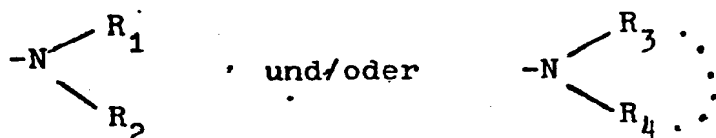
Bedeutet Z_2 ein Halogenatom oder eine substituierte Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, so findet der Austausch gegen den basischen Rest bereits bei Temperaturen zwischen 0° und 40°C statt, falls der Rest Z_1 die genannten Bedeutungen aufweist, sind Temperaturen zwischen 90°C und 120°C erforderlich. Freie oder substituierte Mercaptogruppen werden erst bei höheren Temperaturen ausgetauscht. Bedeutet Z_2 eine Mercaptogruppe, so findet der Austausch bei etwa 100°C statt, falls Z_1 eine Mercaptogruppe bedeutet, sind Temperaturen zwischen 150° und 200°C erforderlich.

Substituenten in 4-Stellung sind also viel leichter austauschbar als Substituenten in 2-Stellung; man kann daher zur Einführung verschiedener basischer Reste in 2- und 4-Stellung die Reaktion stufenweise durchführen, indem man zunächst bei den angegebenen tieferen Temperaturen den Substituenten in 4-Stellung austauscht und anschließend den Substituenten in 2-Stellung bei höheren Temperatu-

309828/1123

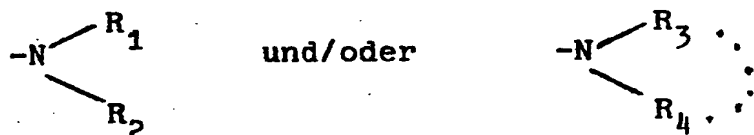
ren durch einen anderen basischen Rest ersetzt. Sollen in 2- und 4-Stellung gleiche Substituenten eingeführt werden, so kann natürlich die Reaktion in einer Reaktionsstufe durchgeführt werden, in dem man gleich von Anfang an auf die für den Austausch des Restes Z_1 erforderliche Temperatur erhitzt.

Sollen Verbindungen erhalten werden, in denen die Reste



durch eine freie Iminogruppe unterbrochen sind, also beispielsweise am Stickstoff unsubstituierte Piperazinoverbindungen, so wird die Umsetzung zweckmäßig mit einer Verbindung durchgeführt, in der das Wasserstoffatom der Iminogruppe durch einen Acyl-, Benzyl-, Carbalkoxy- oder Carbobenzoxyrest ersetzt ist. Nach erfolgter Umsetzung können die genannten Schutzgruppen gewünschtenfalls nach bekannten Methoden abgespalten werden, beispielsweise hydrolytisch in Gegenwart einer Säure oder Base oder hydrogenolytisch, falls es sich um einen Benzyl- oder Carbobenzoxyrest handelt. Enthält die Verbindung gleichzeitig eine Sulfoxidgruppe, erfolgt die Abspaltung des Acylrestes vorzugsweise in Gegenwart einer Base.

Falls Verbindungen erhalten werden, in denen die Reste



durch ein Schwefelatom unterbrochen sind, können diese gewünschtenfalls nachträglich zu den entsprechenden Sulfoxid- oder Sulfonylverbindungen oxidiert werden. Die Oxidation wird mit einem üblichen Oxidationsmittel wie Wasserstoffperoxid, Peressigsäure, Natriumperjodat oder Kaliumpermanganat zweckmäßig in einem Lösungsmittel

wie Eisessig und vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0° und 50°C durchgeführt. Die gewünschten Sulfoxide erhält man, wenn man die Oxidation mit Wasserstoffperoxid, Peressigsäure oder Natriumperjodat, vorzugsweise mit der äquivalenten Menge, durchführt, die Sulfone werden durch Oxidation mittels Permanganat erhalten.

Die Ausgangsstoffe der Formel II können analog den in der deutschen Offenlegungsschrift 1 470 356 bzw. in dem US-Patent 3 475 429 beschriebenen Verfahren durch Umsetzung eines reaktionsfähigen Derivats einer 2-Amino-thiophen-3-carbonsäure mit Harnstoff, Thioharnstoff, Cyanat oder Thiocyanat und anschließender Chlorierung bzw. Schwefelung der zunächst erhaltenen Oxo- bzw. Oxo-thio-Verbindungen erhalten werden. Ein besonders günstiges Verfahren besteht in der Umsetzung von 2-Amino-thiophen-3-carbonitril mit Schwefelkohlenstoff in Pyridin; man erhält auf diese Weise 2,4-Dimercapto-thieno[2,3-d]pyrimidin ($F. > 300^{\circ}\text{C}$). Diese Verbindung kann nach bekannten Methoden mit Alkylhalogeniden alkyliert werden.

Wie bereits erwähnt, besitzen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere eine sehr starke Hemmwirkung auf die Thrombozytenaggregation und -adhäsivität. Diese Hemmwirkung läßt sich beispielsweise mit der Methode von Born und Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)) oder K. Breddin (Schweiz. Med. Wschr. 95, 655 - 660 (1965)) und die Wirkung auf die Adhäsivität mit dem sogenannten Retentionstest wie zum Beispiel nach Morris (E. Deutsch, E. Gerlach und K. Moser; 1. Internationales Symposium über Stoffwechsel und Membranpermeabilität von Erythrozyten und Thrombozyten, Wien 1969; Georg Thieme Verlag Stuttgart) nachweisen.

Beispielsweise weisen die nachfolgenden Verbindungen bereits bei einer Konzentration von ca. 10^{-5} Mol/l eine sehr gute Hemmwirkung auf die Thrombozytenaggregation auf:

4-(1-Oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-thieno[2,3-d]pyrimidin

6-Methyl-2-(1-oxido-thiomorpholino)-4-piperazino-thieno[2,3-d]-pyrimidin

2-(1-Oxido-thiomorpholino)-4-piperazino-thieno[2,3-d]pyrimidin

4-Morpholino-2-piperazino-thieno[2,3-d]pyrimidin

6-Methyl-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-thieno[2,3-d]-pyrimidin.

In den nachfolgenden Beispielen wird die Herstellung einiger Ausgangsverbindungen beschrieben:

Beispiel A

5,6-Dimethyl-2,4-dioxy-thieno[2,3-d]pyrimidin

Zu einer Lösung von 19,9 g (0,1 Mol) 2-Amino-4,5-dimethyl-thiophen-3-carbonsäureäthylester in 160 ml Eisessig wird bei einer Innentemperatur von 33°-35°C unter Rühren eine Lösung von 16,2 g (0,2 Mol) Kaliumcyanat in 32 ml Wasser getropft. Nach 10-stündigem Rühren bei Raumtemperatur saugt man die ausgefallenen Kristalle ab, löst diese in 500 ml in Natronlauge und filtriert erneut ab. Anschließend wird das Filtrat mit Eisessig angesäuert und man erhält so 13,7 g (70 % der Theorie) 5,6-Dimethyl-2,4-dioxy-thieno[2,3-d]pyrimidin.

Schmelzpunkt: > 300°C (aus Dimethylformamid)

Beispiel B

5,6-Dimethyl-2-mercapto-4-oxy-thieno[2,3-d]pyrimidin

Hergestellt aus 2-Amino-4,5-dimethyl-thiophen-3-carbonsäureäthylester und Kaliumthiocyanat analog Beispiel A.

Schmelzpunkt: > 300°C (aus Dimethylformamid)

Beispiel C

2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno[2,3-d]pyrimidin

30,0 g (0,153 Mol) 5,6-Dimethyl-2,4-dioxy-thieno[2,3-d]pyrimidin und 200 ml Phosphoroxychlorid werden im Bombenrohr 6 Stunden auf 180°C erhitzt. Nach Entfernen des überschüssigen Phosphoroxychlo-

309828/1123

rids im Vakuum wird der verbleibende Rückstand mit Eiswasser zersetzt und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Beim Umkristallisieren des erhaltenen Rückstandes aus Äthanol erhält man 29 g (81 % der Theorie) 2,4-Dichlor-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin vom Schmelzpunkt 151-153°C.

Beispiel D

2-Chlor-5,6-dimethyl-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin

Zu einer Suspension von 5,8 g (0,025 Mol) 2,4-Dichlor-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin in 60 ml absolutem Äthanol tropft man unter Rühren und Kühlen auf 20°C 4,8 g (0,055 Mol) Morpholin. Nach 15-stündigem Rühren saugt man die ausgefallenen Kristalle ab, wäscht diese mit Wasser und Äthanol. Beim Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 4,5 g (63 % der Theorie) 4-Chlor-5,6-dimethyl-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin vom Schmelzpunkt 143-145°C.

Beispiel E

2,4-Dimercapto-thieno[2,3-d]pyrimidin

Eine Mischung aus 6,3 g (0,05 Mol) 2-Amino-thiophen-3-carbonitril, 20 ml (0,33 Mol) Schwefelkohlenstoff und 20 ml absolutem Pyridin wird 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach 15-stündigem Stehen bei 0°C wird die Reaktionsmischung mit 50 ml Methanol versetzt und anschließend die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Beim Umfällen des erhaltenen Produktes aus 2n Natronlauge/Eisessig erhält man 7,6 g (76 % der Theorie) 2,4-Dimercapto-thieno[2,3-d]pyrimidin vom Zersetzungspunkt oberhalb 290°C.

Beispiel F

2,4-Dimethylmercapto-thieno[2,3-d]pyrimidin

Eine Lösung von 2,0 g (0,01 Mol) 2,4-Dimercapto-thieno[2,3-d]pyrimidin in 20 ml 1,5n Kaliumhydroxid wird unter Rühren und Kühlen mit 14,2 g (0,1 Mol) Methyljodid versetzt. Nach 4-stündigem Stehen bei Raumtemperatur entfernt man das überschüssige Methyljodid im Vakuum und saugt das ausgefallene Produkt ab. Beim Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 1,4 g (61 % der Theorie) 2,4-Dimethylmercapto-thieno[2,3-d]pyrimidin vom Schmelzpunkt 73-75°C.

Beispiel G

2-Äthylmercapto-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin

5,1 g (0,02 Mol) 2,4-Diäthylmercapto-thieno[2,3-d]pyrimidin und 29,4 g (0,2 Mol) Morpholinacetat werden 11 Stunden auf 180°C erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Eis gegossen und das ausgefallene nichtkristalline Produkt mehrmals mit Wasser digeriert. Beim Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 3,65 g (65 % der Theorie) 2-Äthylmercapto-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin vom Schmelzpunkt 74-77°C.

Beispiel H

2-Äthylsulfonyl-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin

Zu einer Lösung von 8,4 g (0,03 Mol) 2-Äthylmercapto-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin in 70 ml Eisessig tropft man unter Rühren innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 10,4 g (0,066 Mol) Kaliumpermanganat in 200 ml Wasser. Nach 3-stündigem Rühren bei Raumtemperatur entfärbt man die Mischung mit Natriumhydrogensulfit und extrahiert dreimal mit Chloroform. Die organische Phase wird ein-

mal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 5,0 g (53 % der Theorie) nichtkristallines 2-Äthylsulfonyl-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin.

Beispiel I

2-Äthylmercapto-5,6-dimethyl-4-oxy-thieno[2,3-d]pyrimidin

Eine Lösung von 2,1 g (0,01 Mol) 5,6-Dimethyl-2-mercapto-4-oxy-thieno[2,3-d]pyrimidin in 10 ml 2n-Natronlauge wird unter Rühren bei 0°C mit 6,0 g (0,055 Mol) Äthylbromid versetzt und anschließend 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Eisessig angesäuert und das ausgefallene Produkt abgesaugt. Beim Umkristallisieren des erhaltenen Produktes aus Äthanol erhält man 1,6g (67 % der Theorie) 2-Äthylmercapto-5,6-dimethyl-4-oxy-thieno[2,3-d]pyrimidin vom Schmelzpunkt 246-247°C.

Beispiel J

5,6-Dimethyl-4-oxy-2-pyrrolidino-thieno[2,3-d]pyrimidin

2,4 g (0,01 Mol) 2-Äthylmercapto-5,6-dimethyl-4-oxy-thieno[2,3-d]pyrimidin und 15 ml Pyrrolidin werden im Bombenrohr 10 Stunden auf 160°C erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in Wasser gegossen, mit Eisessig angesäuert und das ausgefallene Produkt abgesaugt. Beim Umkristallisieren des erhaltenen Rohproduktes aus Dimethylformamid erhält man 2,1 g (84 % der Theorie) 5,6-Dimethyl-4-oxy-2-pyrrolidono-thieno[2,3-d]pyrimidin vom Schmelzpunkt >300°C.

Beispiel K

2,4-Dimethylsulfonyl-thieno[2,3-d]pyrimidin

Eine Suspension von 11,4 g (0,05 Mol) 2,4-Dimethylmercapto-thieno[2,3-d]pyrimidin in 50 ml Eisessig wird mit 28 ml 30%igem Wasserstoffperoxid (0,32 Mol) versetzt, 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 15 Stunden am Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen scheiden sich Kristalle ab, welche säulenchromatographisch gereinigt werden (Sorbens: Kieselgel für Säulenchromatographie, 0,2-0,5 mm, Merck; Laufmittel: Methylenchlorid/Essigester = 1 : 1). Ausbeute: 3 g (20,5 % der Theorie), Schmelzpunkt: 235°C.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung der neuen Verbindungen:

Beispiel 1

5,6-Dimethyl-2,4-dimorpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin

2,3 g (0,01 Mol) 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno[2,3-d]pyrimidin (Schmelzpunkt: 151-153°C) und 20 ml Morpholin werden 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man die Reaktionsmischung in Wasser. Die ausgefallene Substanz wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen, und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2,4 g (72 % der Theorie), Schmelzpunkt: 166-167°C.

| | | | | | | | |
|-----------------------|----------|---------|-------|---|------|---|-------|
| $C_{16}H_{22}N_4O_2S$ | (334,45) | Ber.: C | 57,45 | H | 6,63 | N | 16,76 |
| | | Gef.: | 57,60 | | 6,68 | | 16,85 |

Beispiel 2

5,6-Dimethyl-4-morpholino-2-piperidino-thieno[2,3-d]pyrimidin

2,84 g (0,01 Mol) 2-Chlor-5,6-dimethyl-4-morpholino-thieno[2,3-d]-pyrimidin (Schmelzpunkt: 143-145°C) und 15 ml Piperidin werden 2,5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend gießt man das Reaktionsgemisch in Wasser, saugt das ausgefallene Produkt ab und kristallisiert aus Äthanol um.

Ausbeute: 2,5 g (75 % der Theorie), Schmelzpunkt: 119-121°C

$C_{17}H_{24}N_4OS$ (332,48) Ber.: C 61,41 H 7,28 S 9,65

Gef.: 61,40 7,31 9,55

Beispiel 3

5,6-Dimethyl-4-(N-methylpiperazino)-2-pyrrolidino-thieno[2,3-d]-pyrimidin

2,7 g (0,01 Mol) 4-Chlor-5,6-dimethyl-2-pyrrolidino-thieno[2,3-d]-pyrimidin (Schmelzpunkt: 136-137°C) und 10 ml N-Methylpiperazin werden 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Amin wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Wasser digeriert. Das feste Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 1,9 g (57 % der Theorie), Schmelzpunkt: 150-151°C

$C_{17}H_{25}N_5S$ (331,50) Ber.: C 61,59 H 7,60 N 21,13

Gef.: 61,60 7,69 21,00

Analog den Beispielen 1-3 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

- a.) 5,6-Dimethyl-4-morpholino-2-pyrrolidino-thieno[2,3-d]pyrimidin
Hergestellt aus 2-Chlor-5,6-dimethyl-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin (Schmelzpunkt: 143-145°C) und Pyrrolidin.
Schmelzpunkt: 117-118°C (aus Äthanol)
- b.) 5,6-Dimethyl-2-(N-methylpiperazino)-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin
Hergestellt aus 2-Chlor-5,6-dimethyl-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin (Schmelzpunkt: 143-145°C) und N-Methylpiperazin.
Schmelzpunkt: 106-107°C (aus Petroläther)
- c.) 2,4-Bis-(2-methylmorpholino)-5,6-dimethyl-thieno[2,3-d]pyrimidin
Hergestellt aus 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno[2,3-d]pyrimidin (Schmelzpunkt: 151-153°C) und 2-Methylmorpholin.
Schmelzpunkt: 121-122°C (aus Äthanol)
- d.) 5,6-Dimethyl-2,4-dipyrrolidino-thieno[2,3-d]pyrimidin
Hergestellt aus 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno[2,3-d]pyrimidin (Schmelzpunkt: 151-153°C) und Pyrrolidin.
Schmelzpunkt: 91-92°C (aus Äthanol)
- e.) 5,6-Dimethyl-4-pyrrolidino-2-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin
Hergestellt aus 4-Chlor-5,6-dimethyl-2-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin (Schmelzpunkt: 166-167°C) und Pyrrolidin.
Schmelzpunkt: 121-122°C (aus Essigester)
- f.) 5,6-Dimethyl-4-(N-methylpiperazino)-2-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin
Hergestellt aus 4-Chlor-5,6-dimethyl-2-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin (Schmelzpunkt: 166-167°C) und N-Methylpiperazin.
Schmelzpunkt: 159-160°C (aus Äthanol)

309828/1123

- g.) 2,4-Bis-(N-methylpiperazin)-5,6-dimethyl-thieno[2,3-d]pyrimidin
Hergestellt aus 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno[2,3-d]pyrimidin (Schmelzpunkt: 151-153°C) und N-Methylpiperazin.
Schmelzpunkt: 138-139°C (aus Essigester)
- h.) 5,6-Dimethyl-2-morpholino-4-piperidino-thieno[2,3-d]pyrimidin
Hergestellt aus 4-Chlor-5,6-dimethyl-2-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin (Schmelzpunkt: 166-167°C) und Piperidin.
Schmelzpunkt: 155-156°C (aus Äthanol).
- i.) 5,6-Dimethyl-4-morpholino-2-piperazino-thieno[2,3-d]pyrimidin
Hergestellt aus 2-Chlor-5,6-dimethyl-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin (Schmelzpunkt: 143-145°C) und Piperazin.
Schmelzpunkt: 138-139°C (aus Essigester)
- j.) 2-(2-Amino-äthylamino)-5,6-dimethyl-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin
Hergestellt aus 2-Chlor-5,6-dimethyl-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin (Schmelzpunkt: 143-145°C) und 1,2-Diamino-äthan.
Schmelzpunkt des Dihydrochlorids: 197-199°C
- k.) 2-(5-Amino-pentylamino)-5,6-dimethyl-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin
Hergestellt aus 2-Chlor-5,6-dimethyl-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin (Schmelzpunkt: 143-145°C) und 1,5-Diaminopentan.
Schmelzpunkt des Dihydrochlorids: ab 260°C (Zersetzung) (aus Isopropanol/Essigester)
- l.) 6-Methyl-4-morpholino-2-piperazino-thieno[2,3-d]pyrimidin
Hergestellt aus 2-Chlor-6-methyl-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin (Schmelzpunkt: 181°C) und Piperazin.
Schmelzpunkt des Dihydrochlorids (mit 1 Mol Kristallwasser): Zersetzung ab 180°C (aus Äthanol).

- m.) 6-Methyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin
Hergestellt aus 2-Chlor-6-methyl-4-thiomorpholino-thieno-
[2,3-d]pyrimidin (Schmelzpunkt: 159°C) und Piperazin.
Schmelzpunkt des Dihydrochlorids (mit 1 Mol Kristallwasser):
240°C (Zersetzung)
- n.) 6-Methyl-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-thieno[2,3-d]-
pyrimidin
Hergestellt aus 2-Chlor-6-methyl-4-(1-oxido-thiomorpholino)-
thieno[2,3-d]pyrimidin (Schmelzpunkt: 200°C) und Piperazin.
Schmelzpunkt des Dihydrochlorids (mit 1 Mol Kristallwasser):
273°C (Zersetzung)

Beispiel 4

2-(2-Amino-äthylamino)-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin-dihy-
drochlorid

3,1 g (0,01 Mol) 2-Äthylsulfonyl-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimi-
din und 10 ml 1,2-Diaminoäthan werden 1,5 Stunden auf 120°C er-
hitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung in Eiswasser
gegossen und die wässrige Lösung mit konzentrierter Salzsäure auf
einen pH-Wert von 5-6 eingestellt. Man extrahiert mit Chloroform,
welches verworfen wird, stellt dann die wässrige Phase mit 50%iger
Natronlauge auf einen pH-Wert von 14 und extrahiert erneut mehrmals
mit Chloroform. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser ge-
waschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der erhal-
tene Rückstand wird in absolutem Äthanol gelöst, und durch Zugabe
von ätherischer Salzsäure fällt man das Dihydrochlorid aus. Das er-
haltene Produkt wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus abso-
ludem Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,9 g (54 % der Theorie), Schmelzpunkt: Zersetzung
zwischen 280-285°C.

| | | | | |
|---------------------|------------------|---------------|--------|--------|
| $C_{12}H_{17}N_5OS$ | .. 2HCl (352.30) | Ber.: C 40,91 | H 5,44 | S 9,10 |
| | | Gef.: 41,00 | 5,39 | 9,24 |

Beispiel 5

2-Piperazino-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin-dihydrochlorid

3,1 g (0,01 Mol) 2-Äthylsulfonyl-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin und 10 g Piperazinhexahydrat werden 5 Stunden auf 90°C erhitzt. Man versetzt das Reaktionsgemisch mit Wasser, stellt einen pH-Wert von 3 durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure ein und extrahiert mit Chloroform, welches verworfen wird. Danach wird die wässrige Phase mittels 30%iger Natronlauge auf pH 8 gebracht und wiederholt mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird in einem Alkohol-Äther-Gemisch gelöst. Durch Zugabe von ätherischer Salzsäure fällt man das Dihydrochlorid aus. Dieses wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus absolutem Methanol umkristallisiert..

Ausbeute: 1,6 g (42 % der Theorie), Schmelzpunkt: ab 170°C Zersetzung

| | | | | |
|---|-------|---------|--------|---------|
| $C_{14}H_{19}N_5OS \cdot 2HCl$ (378.34) | Ber.: | C 44,44 | H 5,60 | N 18,51 |
| | Gef.: | 44,30 | 5,67 | 18,43 |

Analog den Beispielen 4 und 5 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

a) 2-(N-Methylpiperazino)-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-Äthylsulfonyl-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin und N-Methylpiperazin.

Schmelzpunkt: 259-261°C (Zers.) (aus Methanol)

b) 4-(1-Oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-thieno[2,3-d]pyrimidin

Hergestellt aus 2-Methylsulfonyl-4-(1-oxido-thiomorpholino)-thieno[2,3-d]pyrimidin (Schmelzpunkt: 150°C) und Piperazin..

Schmelzpunkt der Base: 208°C (aus Äthanol)

309828/1123

Beispiel 6

6-Methyl-2-(1-oxido-thiomorpholino)-4-piperazino-thieno[2,3-d]pyrimidin

Eine Mischung von 2 g (5,86 mMol) 4-(4-Carbäthoxy-piperazino)-2-chlor-6-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin (Schmelzpunkt: 154-155°C) und 5 g (41,95 mMol) Thiomorpholin-1-oxid wird 10 Minuten lang auf 145°C erhitzt und nach dem Abkühlen in Eiswasser gegossen. Das abgeschiedene 4-(4-Carbäthoxy-piperazino)-6-methyl-2-(1-oxido-thiomorpholino)-thieno[2,3-d]pyrimidin (2,6 g) wird abgesaugt, getrocknet und zur Abspaltung der Carbäthoxygruppe in eine Mischung von 100 ml Isopropanol und 2,6 g (46,3 mMol) Kaliumhydroxid gegeben. Das Gemisch wird 5 Stunden am Rückfluß erhitzt und dann auf Eiswasser gegossen. Man extrahiert mit Chloroform, trocknet den Extrakt mit Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird zweimal aus Isopropanol/Petroläther umkristallisiert.

Ausbeute: 1,3 g (65 % der Theorie), Schmelzpunkt: 212-213°C

| | | | | | | | | | | |
|-----------------------|----------|-------|---|-------|---|------|---|-------|---|-------|
| $C_{15}H_{21}N_5OS_2$ | (351,51) | Ber.: | C | 51,25 | H | 6,03 | N | 19,93 | S | 18,24 |
| | | Gef.: | | 51,25 | | 5,90 | | 19,72 | | 18,00 |

In gleicher Weise wurde hergestellt:

5,6-Dimethyl-4-morpholino-2-piperazino-thieno[2,3-d]pyrimidin
Hergestellt aus 2-Chlor-5,6-dimethyl-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin (Schmelzpunkt: 143-145°C) und N-Carbäthoxy-piperazin mit anschließender Verseifung und Decarboxylierung des erhaltenen 2-(4-Carbäthoxy-piperazino)-5,6-dimethyl-4-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidins (Schmelzpunkt: 156-157°C, aus Toluol) mit Isopropanol/Kaliumhydroxid.
Schmelzpunkt: 138-139°C (aus Essigester)

Beispiel 7

2-Morpholino-4-piperazino-thieno[2,3-d]pyrimidin

- a) Eine Lösung von 2 g (5,4 mMol) 4-(4-Carbäthoxy-piperazino)-2-methylsulfonyl-thieno[2,3-d]pyrimidin (Schmelzpunkt: 160°C) und 8,7 g (100 mMol) Morpholin in 50 ml Dioxan wird 16 Stunden am Rückfluß erhitzt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand, 4-(4-Carbäthoxy-piperazino)-2-morpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin, wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,4 g (68 % der Theorie), Schmelzpunkt: 163°C

| | | | | | | | | | |
|-----------------------|----------|---------|-------|---|------|---|-------|---|------|
| $C_{17}H_{23}N_5O_3S$ | (377,48) | Ber.: C | 54,18 | H | 6,14 | N | 18,55 | S | 8,48 |
| | | Gef.: | 54,10 | | 6,26 | | 18,50 | | 8,59 |

- b) 1,2 g (3,2 mMol) der obigen Carbäthoxy-Verbindung werden in 50 ml Isopropanol gelöst, mit 2 g (35,6 mMol) Kaliumhydroxid versetzt und 24 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wäscht man mit Wasser neutral, trocknet sie über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird aus Benzin (Kp.: 100-140°C) umkristallisiert.

Ausbeute: 0,45 g (46 % der Theorie), Schmelzpunkt: 152°C

| | | | | | | | | | |
|---------------------|----------|---------|-------|---|------|---|-------|---|-------|
| $C_{14}H_{19}N_5OS$ | (305,41) | Ber.: C | 55,15 | H | 6,27 | N | 22,90 | S | 10,49 |
| | | Gef.: | 54,70 | | 6,27 | | 22,90 | | 10,25 |

Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

- a) 2-(1-Oxido-thiomorpholino)-4-piperazino-thieno[2,3-d]pyrimidin
Hergestellt aus 4-(4-Carbäthoxy-piperazino)-2-methylsulfonyl-thieno[2,3-d]pyrimidin (Schmelzpunkt: 160°C) und Thiomorpholin-1-oxid und Verseifung des intermediären 4-(4-Carbäthoxy-piperazino)-2-(1-oxido-thiomorpholino)-thieno[2,3-d]pyrimidins (Schmelzpunkt: 183°C, aus Essigester) mit Isopropanol/Kaliumhydroxid.
Schmelzpunkt: 258°C (aus Äthanol)

b) 2-(1,1-Dioxido-thiomorpholino)-4-piperazino-thieno[2,3-d]pyrimidin

Hergestellt aus 4-(4-Carbäthoxy-piperazino)-2-methylsulfonyl-thieno[2,3-d]pyrimidin (Schmelzpunkt: 160°C) und Thiomorpholin-1,1-dioxid mit anschließender Verseifung und Decarboxylierung des erhaltenen 4-(4-Carbäthoxy-piperazino)-2-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-thieno[2,3-d]pyrimidins (Schmelzpunkt: 203°C, aus Isopropanol) mit Isopropanol/Kaliumhydroxid.

Schmelzpunkt: 218-222°C

c) 4-Piperazino-2-thiomorpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin

Hergestellt aus 4-(4-Carbäthoxy-piperazino)-2-methylsulfonyl-thieno[2,3-d]pyrimidin (Schmelzpunkt: 160°C) und Thiomorpholin und Verseifung des intermediären 4-(4-Carbäthoxy-piperazino)-2-thiomorpholino-thieno[2,3-d]pyrimidins (Schmelzpunkt: 137°C, aus Isopropanol) mit Isopropanol/Kaliumhydroxid.

Schmelzpunkt des Dihydrochlorids: > 350°C

Beispiel 8

6-Methyl-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-thieno[2,3-d]pyrimidin

Eine Lösung von 1,07 g (2,5 mMol) 6-Methyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-thieno[2,3-d]pyrimidin-dihydrochlorid-hydrat in 20 ml Wasser wird bei Raumtemperatur mit 0,6 ml (5 mMol) 30%igem Wasserstoffperoxid versetzt. Nach zweistündigem Stehen bei Raumtemperatur wird die Lösung alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Man wäscht den Extrakt mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in Äthanol aufgenommen und mit äthanolischer Salzsäure versetzt. Beim Stehen über Nacht fallen farblose Kristalle aus. Man saugt diese ab und wäscht mit Äthanol und Äther nach.

309828/1123

Ausbeute: 0,85 g (83,8 % der Theorie, Schmelzpunkt des Dihydrochlorids (mit 1 Mol Kristallwasser): 273°C (Zersetzung).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre Salze lassen sich auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen einarbeiten. Die Einzeldosis beträgt für Erwachsene 5 bis 100 mg, vorzugsweise 10 bis 50 mg, und die Tagesdosis 100 bis 200 mg.

309828/1123

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung einiger pharmazeutischer Anwendungsformen:

Beispiel I

Tabletten mit 30 mg 4-(1-Oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-thieno-
[2,3-d]pyrimidin

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

| | |
|---------------------|---------------|
| Wirksubstanz | 30,0 mg |
| Milchzucker | 38,0 mg |
| Kartoffelstärke | 26,0 mg |
| Polyvinylpyrrolidon | 5,0 mg |
| Magnesiumstearat | <u>1,0 mg</u> |
| | 100,0 mg |

Herstellungsverfahren:

Die mit Milchzucker und Kartoffelstärke gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen äthanolischen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet, durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert, bei 45°C getrocknet und nochmals durch ein Sieb der Maschenweite 1,0 mm geschlagen.

Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten verpreßt:

Tablettengewicht: 100 mg

Stempel: 7 mm, flach

Beispiel II

Dragées mit 15 mg 4-(1-Oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-thieno-
[2,3-d]pyrimidin

Zusammensetzung:

1 Dragéekern enthält:

| | |
|---------------------|---------|
| Wirksubstanz | 15,0 mg |
| Milchzucker | 14,0 mg |
| Maisstärke | 8,0 mg |
| Polyvinylpyrrolidon | 2,5 mg |
| Magnesiumstearat | 0,5 mg |
| | <hr/> |
| | 40,0 mg |

Herstellungsverfahren:

Die mit Milchzucker und Maisstärke gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen äthanolischen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet, durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert, bei 45°C getrocknet und nochmals durch ein Sieb der Maschenweite 1,0 mm geschlagen.

Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und zu Dragéekernen verpreßt.

Kerngewicht: 40,0 mg

Stempel: 5,0 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.

Dragéegewicht: 70,0 mg

Beispiel III

Ampullen mit 10 mg 4-Morpholino-2-piperazino-thieno[2,3-d]pyrimidin-dihydrochlorid

Zusammensetzung:

1 Ampulle enthält:

| | | |
|-----------------------|----|----------|
| Wirksubstanz | | 10,0 mg |
| Polyäthylenglykol 600 | | 100,0 mg |
| Destilliertes Wasser | ad | 2,0 ml |

Herstellungsverfahren:

In ausgekochtem und unter Stickstoffbegasung abgekühltem destilliertem Wasser werden unter weiterer Begasung das Polyäthylenglykol und die Wirksubstanz gelöst. Die Lösung wird mit vorbehandeltem Wasser auf das gegebene Volumen aufgefüllt und steril filtriert. Alle Arbeitsgänge müssen in diffusem Licht erfolgen.

Abfüllung: In braune 2 ml-Ampullen unter Stickstoffbegasung.

Sterilisation: 20 Minuten bei 120°C.

Beispiel IV

Tropfen mit 10 mg 4-Morpholino-2-piperazino-thieno[2,3-d]pyrimidin-dihydrochlorid

Zusammensetzung:

1 ml Tropflösung enthält:

| | |
|--------------|----------|
| Wirksubstanz | 10,0 mg |
| Rohrzucker | 350,0 mg |

309828/1123

| | | |
|----------------------|----|---------|
| Sorbinsäure | | 1,0 mg |
| Kakaoessenz | | 50,0 mg |
| Äthylalkohol | | 0,2 ml |
| Polyäthylenglykol | | 0,1 ml |
| Destilliertes Wasser | ad | 1,0 ml |

Herstellungsverfahren:

Die Sorbinsäure wird in Alkohol gelöst und die gleiche Menge Wasser zugesetzt. Darin wird die Wirksubstanz gelöst (Lösung 1). Der Zucker wird im restlichen Wasser gelöst (Lösung 2).

Lösung 2, Polyäthylenglykol 600 und die Kakaoessenz werden der Lösung 1 unter Rühren zugesetzt. Man filtriert durch ein geeignetes Filter.

1 ml Tropflösung $\hat{=}$ 10 mg Wirksubstanz

Herstellung, Abfüllung und Lagerung der Lösung müssen unter Stickstoffbegasung und unter Lichtschutz erfolgen.

Beispiel V

Tabletten mit 30 mg 4-(1-Oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-thieno[2,3-d]pyrimidin

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

| | |
|---------------------|---------------|
| Wirksubstanz | 30,0 mg |
| Milchzucker | 38,0 mg |
| Kartoffelstärke | 26,0 mg |
| Polyvinylpyrrolidon | 5,0 mg |
| Magnesiumstearat | <u>1,0 mg</u> |
| | 100,0 mg |

309828/1123

Herstellungsverfahren:

Die mit Milchzucker und Kartoffelstärke gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen äthanolischen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet, durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert, bei 45°C getrocknet und nochmals durch ein Sieb der Maschenweite 1,0 mm geschlagen.

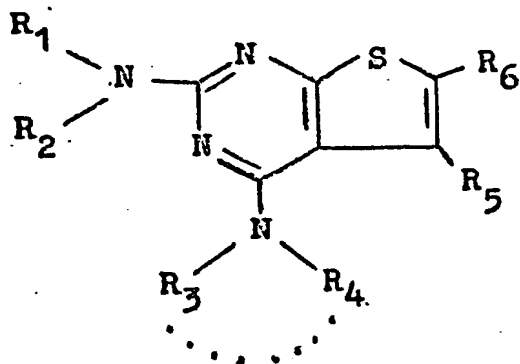
Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten verpreßt.

Tablettengewicht: 100 mg

309828/1123

P a t e n t a n s p r ü c h e =====

(1) Neue Thieno[2,3-d]pyrimidine der allgemeinen Formel I,



in der

R_1 einen geradkettigen oder verzweigten Aminoalkylrest mit 2-5 Kohlenstoffatomen,

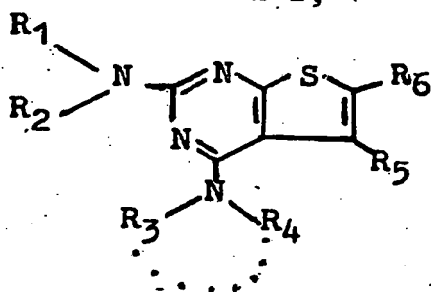
R_2 ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R_1 und dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfoxid- oder Sulfonylgruppe oder eine Iminogruppe, deren Wasserstoffatom gegebenenfalls durch einen Alkyl-, Acyl-, Aralkyl-, Carbalkoxy- oder Carbobenzoxystoff ersetzt sein kann, unterbrochen und/oder durch niedere Alkylreste substituiert sein kann,

R_3 und R_4 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfoxid- oder Sulfonylgruppe oder durch eine Iminogruppe, deren Wasserstoffatom gegebenenfalls durch einen Alkyl-, Acyl-, Aralkyl-, Carbalkoxy- oder Carbobenzoxystoff ersetzt sein kann, unterbrochen und/oder durch niedere Alkylreste substituiert sein kann, und

R_5 und R_6 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder niedere Alkylreste bedeuten, und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren.

309828/1123

- 2.) Neue Thieno/2,3-d/pyrimidine der obigen allgemeinen Formel I, in der R_1 und R_2 und/oder R_3 und R_4 zusammen mit dem Stickstoffatom den Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino- oder Piperazinorest und R_5 und R_6 Wasserstoffatome bedeuten, und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren.
- 3.) 4-(1-Oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-thieno/2,3-d/pyrimidin und dessen Säureadditionssalze.
- 4.) 6-Methyl-2-(1-Oxido-thiomorpholino)-4-piperazino-thieno/2,3-d/-pyrimidin und dessen Säureadditionssalze.
- 5.) 2-(1-Oxido-thiomorpholino)-4-piperazino-thieno/2,3-d/pyrimidin und dessen Säureadditionssalze.
- 6.) 4-Morpholino-2-piperazino-thieno/2,3-d/pyrimidin und dessen Säureadditionssalze.
- 7.) 6-Methyl-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-thieno/2,3-d/-pyrimidin und dessen Säureadditionssalze.
- 8.) Verfahren zur Herstellung von neuen Thieno/2,3-dd/pyrimidinen der allgemeinen Formel I,



in der

R_1 einen geradkettigen oder verzweigten Aminoalkylrest mit 2-5 Kohlenstoffatomen,

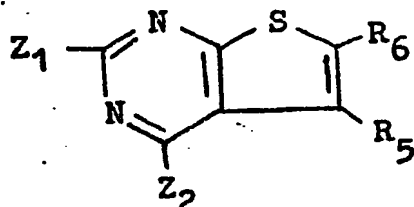
R_2 ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R_1 und dem dazwischen-

309828/1123

liegenden Stickstoffatom einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, einen Sulfoxid- oder Sulfonylgruppe oder eine Iminogruppe, deren Wasserstoffatom gegebenenfalls durch einen Alkyl-, Acyl-, Aralkyl-, Carbalkoxy- oder Carbobenzoxystoff ersetzt sein kann, unterbrochen und/oder durch niedere Alkylreste substituiert sein kann,

R_3 und R_4 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfoxid- oder Sulfonylgruppe oder durch eine Iminogruppe, deren Wasserstoffatom gegebenenfalls durch einen Alkyl-, Acyl-, Aralkyl-, Carbalkoxy- oder Carbobenzoxystoff ersetzt sein kann, unterbrochen und/oder durch niedere Alkylreste substituiert sein kann, und

R_5 und R_6 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder niedere Alkylreste bedeuten, sowie von deren verträglichen Säureadditionssalzen mit anorganischen oder organischen Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II,

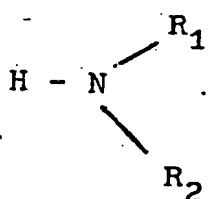


II

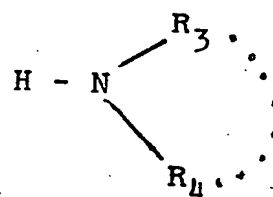
in der

R_5 und R_6 die eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen, einer der Reste Z_1 oder Z_2 ein Halogenatom, eine Mercaptogruppe oder eine durch einen Alkyl-, Aryl- oder Aralkylrest substituierte Mercapto-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe darstellt und der andere der Reste Z_1 oder Z_2 ein Halogenatom, eine Mercaptogruppe, eine durch einen Alkyl-, Aryl- oder Aralkylrest substituierte Mercapto-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe darstellt oder bereits einen Rest der Formeln $-NR_1R_2$ bzw. $-NR_3R_4$ bedeutet, wobei R_1 bis R_4 die eingangs erwähnten Bedeutungen aufweisen, mit einem Amin der allgemeinen Formel III,

309828/1123



und/oder



III

in der

R_1 bis R_4 wie eingangs definiert sind, umgesetzt wird und, falls eine Verbindung der allgemeinen Formel I erhalten wird, in der die Iminogruppe des Piperazinorestes in 4-Stellung durch einen Schutzrest geschützt wird, dieser gewünschtenfalls hydrolytisch oder hydrogenolytisch abgespalten wird, und/oder, falls eine Verbindung der allgemeinen Formel I erhalten wird, in der einer oder beide cyclischen Reste einen Thiomorpholinorest darstellen, dieser mittels eines üblichen Oxidationsmittels in die entsprechende Sulfid- oder Sulfonylverbindung umgewandelt wird, und eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I gewünschtenfalls in ein Salz mit einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure übergeführt wird.

- 9.) Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0° und 250°C durchgeführt wird.
- 10.) Verfahren gemäß Anspruch 8 und 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.
- 11.) Verfahren gemäß Anspruch 8 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß die nachträgliche Abspaltung eines Schutzrestes in Gegenwart einer Base wie Kaliumhydroxid und bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt wird.

309828/1123

- 12.) Verfahren gemäß Anspruch 8 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß die nachträgliche Überführung einer Thiomorpholinoverbindung der allgemeinen Formel I in die entsprechende Sulfoxidverbindung mittels Wasserstoffperoxid, Peressigsäure oder Natriumperjodat und bei Temperaturen zwischen 0° und 50°C durchgeführt wird.
- 13.) Verfahren gemäß Anspruch 8 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß die nachträgliche Überführung einer Thiomorpholino- oder 1-Oxido-thiomorpholinoverbindung der allgemeinen Formel I in die entsprechende Sulfonylverbindung mittels Kaliumpermanganat und bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C durchgeführt wird.
- 14.) Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I neben einem oder gegebenenfalls mehreren üblichen Trägerstoffen bzw. Verdünnungsmitteln.

309828 / 1123